

Deafness, and Renal Dysplasia (HDR) syndrome. *BMC Endocr Disord*, 15, 66, 2015,10.

4. Iwasaki Y, Itoi K. Transcriptional regulation of vasopressin Gene. *Interdisciplinary Information Sciences*, 21, 2015.
5. 小笠原祐記、中山修一、西山充、岩崎泰正、岡崎瑞穂、次田誠、田口崇文、辛島尚、執印太郎、寺田典生: 副腎皮質腺腫を合併した巨大後腹膜神経鞘腫の1例, *ACTH RELATED PEPTIDES*, 26, 90-92, 2015.

・菅原明

1. Nakamura A, Mitsuhashi T, Takano Y, Miyoshi H, Kameda H, Nomoto H, Nagai S, Hatanaka Y, Shimizu C, Terauchi Y, Atsumi T. Usefulness of the octreotide test in Japanese patients for predicting the presence/absence of somatostatin receptor 2 expression in insulinomas. *Endocr J*, 63(2), 135-142, 2016,2.

2. 学会発表

・片上秀喜

1. 周東佑樹、服部奈緒美、長尾元嗣、原田太郎、稲垣恭子、福田いづみ、近藤俊輔、片上秀喜、杉原仁: 糖尿病を契機に診断された膵神経内分泌癌による異所性 ACTH 症候群の1例, 神奈川, 2016年1月
2. 片上秀喜、奈須和幸、橋田誠一、

福原紀章、田原重志、松野彰、寺本明、山田正三: 海綿静脈洞血あるいは下垂体手術野血中の視床下部ホルモン超高感度測定によるヒト視床下部機能評価の試み, 福島, 2016年2月

3. 片上秀喜、藏城雅文、河島淳司: 異所性 ACTH 症候群 (EAS) の二症例, 第25回間脳下垂体症例検討会, 東京, 2015年12月

・菅原明

1. レハナ・パービン、箱田明子、島田洋樹、横山 敦、菅原明: デキサメサゾンによる POMC 遺伝子転写抑制における NeudoD1 の作用, 第27回間脳・下垂体・副腎系研究会, 東京, 2016年3月
2. 菅原明、笹野公伸、阿部二郎、佐藤郁郎、田中遼太、笠島敦子、高橋里美、伊藤貞嘉: 転移性腫瘍を摘出して寛解に至った異所性 ACTH 産生腫瘍の一例, 第27回間脳・下垂体・副腎系研究会, 東京, 2016年3月
3. 箱田明子、宇留野晃、清水恭子、レハナ・パービン、横山敦、吉川雄朗、工藤正孝、影近弘之、岩崎泰正、伊藤貞嘉、菅原明: 種々のレチノイド X 受容体アゴニストは AtT20 細胞の増殖・アポトーシス・Pomc 発現・ACTH 分泌に異なる影響を及ぼす, 第88回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015年4月
4. レハナ・パービン、箱田明子、清水恭子、宇留野晃、鈴木大、青

木聡, 島田洋樹, 小暮直敬, 工藤正孝, 岩崎泰正, 伊藤貞嘉, 横山敦, 菅原明: Pomc 遺伝子のグルココルチコイドによるネガティブ・レギュレーションにおける NeuroD1 の関与, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015 年 4 月

(予定も含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

資料 3. クッシング病の治療の手引き

I 治療の目的

クッシング病は治療しなければ、心血管疾患、脳血管疾患、重症感染症、骨折などの合併症のため、致命的となる疾患である。これら高コルチゾール血症を速やかに是正し、生命予後および QOL を改善する。

II 治療の種類

1 ACTH又はコルチゾール分泌過剰の改善:手術療法、薬物療法、放射線療法がある。効果的な治療によってコルチゾールを正常化させると、予後は改善し、QOLが改善する。

1)手術療法

治療の第一選択は、経蝶形骨洞的下垂体腫瘍摘出術(TSS)である。合併症などで手術の危険性が高い場合は、薬物療法、放射線療法を考慮する。手術によって腫瘍が完全摘出されると、二次性副腎不全になることで、グルココルチコイドの補充が一定期間必要となる。術後のグルココルチコイド補充期間は、約1年から数年に及ぶこともある。

2)薬物療法

A) ACTH抑制療法

手術後コントロール不良または手術により十分な腫瘍摘出が出来ない場合に行う。下垂体腫瘍に直接作用してACTH分泌を抑制する可能性があるものとしてドパミン作動薬(カベルゴリン、プロモクリプチン)やソマトスタチン誘導体があるが、寛解率の高いものではなく、薬物治療が第一選択とはなりにくい。

a ドパミン作動薬

カベルゴリン1回1mgを上限として週に1回就寝前に経口投与する。Cushing病で有効であるとする報告では週に2回以上でさらに多い投与量が使用されている。いずれも保険適用は無い。効果のある症例は30%未満とされ、長期に渡る効果は証明されていない。また、腫瘍縮小効果はみられない。

b ソマトスタチン誘導体注射

酢酸オクトレオチド徐放性製剤(4週間に1回10-40mg)を臀部筋肉内注射する。この場合、酢酸オクトレオチド皮下注製剤を2週間投与して効果および安全性をチェックした上で徐放製剤に切り替える。ランレオチド酢酸塩徐放性製剤は、4週間に1回60-120mgを臀部深部皮下注射する。いずれも保険適用は無い。

現在、ソマトスタチン受容体サブタイプ 5 に作用する新しいソマトスタチンアナログは治験中である。

B) コルチゾール抑制療法

現時点で保険適用となっている薬剤は、メチラポン、トリロスタン、ミトタンである。

a メチラポン

11 β 水酸化酵素阻害薬であるメチラポンは、比較的即効性で効果の高い薬剤である。治療法として、内因性コルチゾールを充分抑制する量を内服しヒドロコルチゾンを補充する方法と少量から開始し尿中遊離コルチゾールが正常化するまで増量する方法がある。前者としてメチラポン 1回500~1000 mgを1日3回内服し、ヒドロコルチゾン15~20 mgを補充する。後者としては、メチラポン1回250 mg 1日1回から開始し、数日毎に適時増量する。緊急性のある場合は前者を推奨する。

b トリロスタン

トリロスタンは、3 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素阻害薬である。1回60 mg 1日3~4回内服で開始し、尿中遊離コルチゾールを指標に適時増量する。1日480 mgまでとする。効果発現は緩徐である。

c ミトタン

ミトタンは副腎皮質毒性があり萎縮・壊死を生じる。1回250~500 mg 1日3回内服で開始し、適時増量する。効果発現には期間を要する。副腎皮質の細胞障害が進行した場合、グルココルチコイドの補充が必要である。CYP3A4に影響するため、各種薬剤との相互作用に注意を要する。下垂体手術予定者には使用しない。

3) 放射線療法

手術後完全寛解に至らず、薬物療法により効果が不十分な場合で、外科的切除が困難な部位に腫瘍が残存している場合、あるいは再発の場合で同様な条件を満たす場合に行う。放射線については定位的放射線治療（ガンマナイフ、サイバーナイフなど）を第一選択とする。外科的切除が可能な部位に残存あるいは再発を認める場合には再手術も十分に考慮する。

4) 合併症の治療

以下の合併症をとともなうことが多いので、対症的に治療する。

高血圧症、糖尿病、感染症、骨折、心血管障害、脳血管障害、心不全

2 治療効果判定

手術効果判定は、約1週間後に行う。前日のグルココルチコイド補充を休止あるいは少量デキサメタゾンに変更して行う。下垂体腺腫摘出術後1週間後の早朝血中コルチゾール1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満であれば、寛解の可能性が高い。それ以外の場合は、慎重に経過を観察し、寛解に至らない場合は追加療法を考慮する。

資料4. ACTH分泌低下症の治療の手引き

I 治療の基本

副腎皮質ホルモンによる補充療法

II 治療の実際

特別な理由がない場合はヒドロコルチゾンまたは他のグルココルチコイドを経口投与する。投与回数は1日1～2回。1日投与量の2/3を朝。1/3を夕に投与することが望ましい。投与量は体重、自覚症状、生化学検査所見などを基に決定する。血中ACTH濃度は治療効果の指標にはならない。治療に際しては、少量(ヒドロコルチゾンとして 1日5～10mg)から開始し、最初は1～2週の間隔で経過を観察し、副作用がなければ段階的に増量して維持量(10～20 mg)とする。

維持療法として以下の例を示す。

1. 2分割投与の場合：

コートリル®	10 mg/日の場合	朝 7.5 mg 夕 2.5 mg
	15 mg/日	朝 10 mg 夕 5 mg
	20 mg/日	朝 15 mg 夕 5 mg

2. 3分割投与の場合

体重 (kg) x 0.12 mg で朝の投与量を決め、朝：昼：夕を3：2：1の比率で3分割投与すると、血中コルチゾール値がより生理的変動に近似する

手術、感染、その他のストレス時には、維持量の2～3倍を投与する。甲状腺機能低下を合併する場合には、グルココルチコイド治療を開始後に甲状腺ホルモンを投与する。

治療を急ぐ場合には、ヒドロコルチゾンを静脈注射し、大手術の際には 200～300 mg/日の持続点滴静注を手術当日から開始する。ショックを伴う急性副腎機能低下を生じた場合には、ヒドロコルチゾン、生理食塩水、ブドウ糖を静脈内に投与する(例：ソル・コーテフ注 100 mg + 生理食塩水 2～3L + ブドウ糖 50g)。

III 注意点

- 1 感冒による発熱など、日常生活の中でヒドロコルチゾンの投与量を増加する必要がある場合に備えて、臨時使用の目的で予備的な処方をして、使用法を明確に指示することが望ましい。
- 2 長期にわたって服用を継続する必要があるため、自己中断の防止や服用に伴う副作用のチェックなど経過観察が必要である。

- 3 ACTH分泌低下症(二次性副腎不全)患者には、意識不明時の連絡先、グルココルチコイド注射の必要性、主治医の連絡先を書いたカードを持たせることを推奨する。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患対策研究事業））
平成 27 年度 分担研究報告書

3. PRL 分泌異常症に関する研究

研究分担者	峯岸敬	群馬大学大学院 医学系研究科 器官代謝制御学講座 (産科婦人科学)	教授
研究分担者	中里雅光	宮崎大学医学部 神経呼吸内分泌代謝学・呼吸器学	教授
研究代表者	島津章	京都医療センター	臨床研究センター長

研究要旨：PRL 分泌異常症に関する研究として、PRL 分泌過剰症および PRL 分泌低下症について、これまでの治療の問題点を挙げ、より適切な治療を可能とする治療の手引きへの改訂作業を行い、平成 26~27 年度改訂の治療の手引きを公表した。

A. 研究目的

エビデンスに基づいた診療ガイドラインを策定するにあたり、これまでの治療の手引きを見直し、科学的根拠を集積・分析してその改訂作業を行うこととした。

B. 研究方法

産婦人科および脳神経外科学会等との連携によるデータの集積・分析から、微小腺腫が否定出来ない PRL 値 50~100ng/ml の領域における診断および治療の具体的な対応策について検討する。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対する調査などの研究実施に際しては、いずれも各研究機関に設置された倫理審査委員会の承認の下に行われる。その上で対象者に対してインフォームドコンセントを十分に行い、対象者から文書同意を得て、倫理審査委員会の規約を遵守し実施する。

C. 研究結果

PRL 分泌過剰症の治療の手引き：原因となる病態により治療法が異なる。PRL 産生腺腫では、ドパミン作動薬による薬物療法が第一選択とされる。2 年以上の服薬で血中 PRL 値の正常化、腫瘍の消失が得られた場合、減量・中止が可能である。

PRL 分泌低下症の治療の手引き：現在のところ特別の治療法はない。

D. 考察

これまで間脳下垂体機能障害に関する調査研究班により策定されてきた診断と治療の手引きを基盤として、疾患概念の変遷や新たに見いだされた病態、より精緻な検査法の導入等を考慮し、専門医の意見を統合する形で、日常診療に資する治療の手引きについて平成 26~27 年度改訂を行った。今回の改訂は主に専門医の意見・コンセンサスをまとめる形で行われた。間脳下垂体機

能障害は希少疾患によるものが多く、診療ガイドライン設定に必要なエビデンスの集積が十分でない。そのため、継続した各疾患の診療実態調査・疾患レジストリーを用いた科学的根拠の構築が求められる。

E. 結論

PRL 分泌過剰症および分泌低下症に関して平成 26～27 年度に治療の手引きを改訂した。

F. 研究発表

1. 論文発表

・ 峯岸敬

1. Takayama Y, Matsumura N, Nobusawa S, Ikota H, Minegishi T, Yokoo H. Immunophenotypic features of immaturity of neural elements in ovarian teratoma. *Virchows Arch*, 468(3), 337-343, 2016,3.
2. Nishimura T, Nakamura K, Yamashita S, Ikeda S, Kigure K, Minegishi T. Effect of the molecular targeted drug, erlotinib, against endometrial cancer expressing high levels of epidermal growth factor receptor. *BMC Cancer*, 15(1), 957, 2015,12.
3. Oike T, Ohno T, Noda SE, Murata T, Hirakawa T, Hirato J, Furuya M, Sato H, Hirota Y, Minegishi T, Nakano T. Leptomeningeal metastasis of uterine cervical cancer 17 years after primary tumor treatment. *Clin Case Rep*, 4(1), 54-

61, 2015,11.

4. Nakao K, Kishi H, Imai F, Suwa H, Hirakawa T, Minegishi T. TNF-alpha Suppressed FSH-Induced LH Receptor Expression Through Transcriptional Regulation in Rat Granulosa Cells. *Endocrinology*, 156(9), 3192-3202, 2015,9.
5. Kaira K, Nakamura K, Hirakawa T, Imai H, Tominaga H, Oriuchi N, Nagamori S, Kanai Y, Tsukamoto N, Oyama T, Asao T, Minegishi T. Prognostic significance of L-type amino acid transporter 1 (LAT1) expression in patients with ovarian tumors. *Am J Transl Res*, 7(6), 1161-1171, 2015,6

・ 島津章

1. Hattori N, Ishihara T, Yamagami K, Shimatsu A. Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, 83(6), 923-930, 2015,12.
2. Shimatsu A, Iwamoto N, Tanaka T, Teramoto A, Taketsuna M, Ihara K, Funai J, Irie M, Chihara K. Possible predictors for QOL improvement following GH replacement therapy in adult GHD. *Endocrine Journal*, 62(8), 749-756, 2015,8.
3. Iwama S, Sugimura Y, Kiyota A, Kato T, Enomoto A, Suzuki H, Takeuchi S, Nakashima K, Takagi H, Izumida H, Ochiai H, Fujisawa H, Suga H, Arima H, Shimoyama Y, Takahashi M, Nishioka H,

Ishikawa S, Shimatsu A, Caturegli P, Oiso Y. Rabphilin-3A as a targeted autoantigen in lymphocytic infundibulo- neurohypophysitis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(7), e946-954, 2015,7.

2. 学会発表

・中里雅光

1. 米川忠人, 山口秀樹, 清水浩一郎, 中里浩子, 中里雅光: 男性プロクラチノーマ症例の臨床転帰, 第 88 回日本内分泌学会学術集会, 京都, 2015 年 4 月

・島津章

1. 島津章: 特別講演 1「間脳下垂体疾患の診療:最近のトピックス」, 第 18 回心樹代謝内分泌研修会, 北海道, 2016 年 3 月.
2. 島津章 特別講演「日常診療に潜む下垂体疾患」, 倉敷地区 内分泌セミナー, 岡山, 2016 年 1 月.
3. Shimatsu A, Sauter N, Kelly R, Unge P, Zhi X, Fleseriu M. Phase III, multicenter, double-blind, randomized withdrawal study of osilodrostat (LCI699) in patients with Cushing's disease (CD): A study design. *European Congress of Endocrinology (ECE) 2015*, Dublin, Republic of Ireland, 2015,5.
4. 廣田圭昭, 垣田真以子, 小笠原辰樹, 馬越洋宜, 横田美紀, 中

谷理恵子, 立木美香, 田上哲也, 成瀬光栄, 青木友和, 臼井健, 島津章: 両側難治性中耳炎を契機に診断し得た ANCA 関連血管炎性肥厚性硬膜炎・下垂体炎の一例, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015 年 4 月.

5. 服部尚樹, 石原隆, 山上啓子, 島津章: 潜在性甲状腺機能低下症におけるマクロ TSH 血症の検討, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015 年 4 月.
6. 島津章: 間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究班からの報告「厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 各研究班報告」, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015 年 4 月.
7. 島津章: 先端巨大症に対する薬物療法 シンポジウム 7 「下垂体腺腫の診断と治療 Update 2015」, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015 年 4 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

資料5. PRL分泌過剰症の治療の手引き

原因となる病態によって治療方針は異なる。

1 薬剤服用によるもの

当該薬を中止する。中止できない場合は十分なinformed consentを得る。

2 原発性甲状腺機能低下症

甲状腺ホルモン製剤を投与する。

3 視床下部・下垂体茎病変

1) 機能性

cabergoline, bromocriptineまたはtergurideを投与する。

2) 器質性

各々の疾患の治療を行う。

4 下垂体病変

1) PRL産生腺腫 (prolactinoma)

薬物療法(cabergoline, bromocriptineまたはterguride)が基本である。

場合に応じて手術を要する。

2) 他のホルモン産生腺腫

各々の腺腫の治療を行う。

5 他の原因

各々の疾患の治療を行う。マクロプロラクチン血症は治療を要しない。

参考事項

PRL産生腺腫 (prolactinoma) の治療について

1. ドパミンアゴニストによる薬物療法が第一選択である。Cabergolineやbromocriptineあるいはtergurideが用いられる。
2. 手術は、薬物療法に抵抗する場合、あるいは副作用などで服薬できない場合に適応となる。
3. Macroprolactinomaの場合、cabergolineやbromocriptineに反応性が良好ならば、薬物療法を継続する。しかし、効果が不十分な場合には、短時間で薬物を中止し、手術によって腫瘍容積を可及的に減じた上で、再度薬物療法を行う。髄液鼻漏（髄膜炎）をきたす可能性があること、妊娠成立後は服薬を中止すること、妊娠中（薬物療法中断中）に腫瘍の急性増悪を来す可能性があることに注意する。高用量のカベルゴリンを長期間投薬されたパーキンソン病患者の一部に心臓弁膜症が報告されており、Macroprolactinomaに対してカベルゴリンを高用量で長期間投与する際は注意を要する。
4. Microprolactinomaの場合、熟達した脳神経外科医が手術すれば治癒する可能性が十分

あることを治療の選択肢として説明する（トルコ鞍内に限局し非浸潤性のものが適応となる）。ドパミン作動薬を2年以上服薬し、血中PRLの正常化や下垂体腫瘍の消失が得られた場合、ドパミン作動薬の減量や中止を検討する。

資料6. プロラクチン (PRL) 分泌低下症の治療の手引き

PRL分泌低下症に対しては、現在のところ特別な治療法はない。

(注) 乳汁分泌低下に対して、米国ではリコンビナントPRLの投与が試みられ、乳汁分泌促進効果が報告されている。 _

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患対策研究事業））
平成 27 年度 分担研究報告書

4. バゾプレシン分泌異常症に関する研究

研究分担者 有馬寛 名古屋大学大学院 医学系研究科 糖尿病・内分泌内科 准教授
研究分担者 梶村益久 名古屋大学大学院 医学系研究科 糖尿病・内分泌内科 講師

研究要旨：バゾプレシン分泌異常症に関する研究として、バゾプレシン分泌低下症、バゾプレシン分泌過剰症について、これまでの治療の問題点を挙げ、より適切な治療を可能とする治療の手引きへの改訂作業を行い、平成 26~27 年度改訂の治療の手引きを公表した。

A. 研究目的

エビデンスに基づいた診療ガイドラインを策定するにあたり、これまでの治療の手引きを見直し、科学的根拠を集積・分析してその改訂作業を行うこととした。

B. 研究方法

欧米で SIADH の治療薬として認可されているバゾプレシン V2 受容体拮抗剤 tolvaptan の我が国における導入推進に協力する。浸透圧性脱髄症候群などの合併症を回避する治療法を検討する。

（倫理面への配慮）

研究対象者に対する調査などの研究実施に際しては、いずれも各研究機関に設置された倫理審査委員会の承認の下に行われる。その上で対象者に対してインフォームドコンセントを十分に行い、対象者から文書同意を得て、倫理審査委員会の規約を遵守し実施する。

C. 研究結果

バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の治療の手引き：バゾプレシン誘導体のデスマプレシン点鼻製剤（点鼻液、点鼻スプレー）または口腔内崩壊錠を用いて治療を行う。治療導入後の数日間は尿量、尿浸透圧、血清ナトリウム濃度、体重などを毎日測定し、投与量や投与回数を調整して適正使用量を決定する。

バゾプレシン分泌過剰症（SIADH）の治療の手引き：原疾患の治療、水分制限、食塩投与などの治療がある。重症低 Na 血症(120mEq/L 以下)で中枢神経症状を伴う場合は 3%食塩水で速やかな治療を行う必要がある。異所性バゾプレシン産生腫瘍が原因する場合、バゾプレシン V2 受容体拮抗薬モザバプタンが短期間ではあるが投与可能である。

D. 考察

これまで間脳下垂体機能障害に関する調査研究班により策定されてきた診断と治療の手引きを基盤として、疾患概念の変遷や新たに見いだされた病態、より精緻な検査

法の導入等を考慮し、専門医の意見を統合する形で、日常診療に資する治療の手引きについて平成 26~27 年度改訂を行った。今回の改訂は主に専門医の意見・コンセンサスをまとめる形で行われた。間脳下垂体機能障害は希少疾患によるものが多く、診療ガイドライン設定に必要なエビデンスの集積が十分でない。そのため、継続した各疾患の診療実態調査・疾患レジストリーを用いた科学的根拠の構築が求められる。

E. 結論

バゾプレシン分泌低下症およびバゾプレシン分泌過剰症に関して平成 26~27 年度に治療の手引きを改訂した。

F. 研究発表

1. 論文発表

・有馬寛

1. 岩間信太郎, 有馬寛: AVP(特集 下垂体疾患の診断と治療 : 現状と課題), ホルモンと臨床, 62(4), 305-311, 2016 年 3 月.
2. Lu W, Hagiwara D, Morishita Y, Tochiya M, Azuma Y, Suga H, Goto M, Banno R, Sugimura Y, Oyadomari S, Mori K, Arima H. Unfolded protein response in hypothalamic cultures of wild-type and ATF6 α -knockout mice. *Neuroscience Letters*. 612, 199-203, 2016,1.
3. Arima H, Azuma Y, Morishita Y, Hayashi M, Hagiwara D. Formation of Endoplasmic Reticulum-Associated Compartment in

Vasopressin Neurons: A Mechanism by Which Endoplasmic Reticulum Stress is Reduced. *Interdisciplinary Information Sciences*, 21(3), 173-180, 2015,9

・梶村益久

Iwama S, Sugimura Y, Kiyota A, Kato T, Enomoto A, Suzuki H, Iwata N, Takeuchi S, Nakashima K, Takagi H, Izumida H, Ochiai H, Fujisawa H, Suga H, Arima H, Shimoyama Y, Takahashi M, Nishioka H, Ishikawa SE, Shimatsu A, Caturegli P, Oiso Y. Rabphilin-3A as a Targeted Autoantigen in Lymphocytic Infundibulo-neurohypophysitis. *J Clin Endocrinol Metab*, 100, E946-954, 2015,7.

2. 学会発表

・有馬寛

1. 有馬寛: 下垂体後葉ホルモンの補充療法, 第 26 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福島, 2016 年 2 月
2. 有馬寛: バゾプレシンニューロンにおける ER-associated compartment (ERAC) の形成, 第 38 回日本分子生物学会年会・第 88 回日本生化学学会大会 合同学会, 神戸, 2015 年 12 月
3. 萩原大輔, 東慶成, 椛谷昌佳, 盧文君, 有馬寛: 家族性中枢性尿崩症におけるオートファジーの役割の解明, 第 42 回日本神経内分泌学会学術集会, 仙台, 2015 年 9 月
4. Arima H. Formation of

endoplasmic reticulum-associated compartment in vasopressin neurons: a mechanism by which endoplasmic reticulum stress is reduced. Parvo- and Magnocellular Symposium in Sendai-Creating a New Stream of Neuroendocrinology, Sendai, 2015,9.

5. Hagiwara D, Tochiya M, Lu W, Azuma Y, Shiota A, Arima H. Visualization of vasopressin neurons in hypothalamic organotypic cultures using vasopressin-Venus transgenic mice. 11th World Congress on Neurohypophysial Hormones, Queenstown, New Zealand, 2015,8.
 6. 萩原大輔, 東慶成, 盧文君, 大磯ユタカ, 有馬寛: ラパマイシンは家族性中枢性尿崩症モデルマウスの多尿の進行を抑制する, 第 88 回日本内分泌学会学術総会, 東京, 2015 年 4 月
- ・ 梶村益久
1. 梶村益久: リンバ球性漏斗下垂体後葉炎の新規診断マーカー抗ラブフィリン 3a 抗体, 第 1 回土屋・長記念研究会東京都立小児総合医療センター, 2015 年
 2. 梶村益久: リンバ球性漏斗下垂体後葉炎の診断 抗ラブフィリン 3A 抗体, 平成 27 年度難治性疾患等克服研究事業 間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究, 2015 年
 3. 伊藤麻里子, 富貴原紗佑里, 山内雄一郎, 赤羽貴美子, 吉岡修子, 林重正, 岩田尚子, 岩間信太郎, 梶村益久: 無菌性髄膜炎後下垂体機能低下症と肥厚性硬膜炎を併発した 1 例, 第 25 回臨床内分泌代謝 Update, 2015 年
 4. 西岡 宏, 井下尚子, 梶村益久, 岩間信太郎, 鈴木尚宜, 竹下章, 福原紀章, 岡田満夫, 竹内靖博, 大磯ユタカ, 山田正三: 尿崩症で発症した下垂体炎: 臨床病理像、血中 IgG4 と Rabphilin-3A の相関, 第 19 回日本内分泌病理学会 学術総会, 2015 年
 5. 藤沢治樹, 梶村益久, 溝口博之, 竹内英之, 高木博史, 泉田久和, 中島孝太郎, 竹内誠治, 岩間信太郎, 有馬寛: 慢性低ナトリウム血症はラットにおいて神経心理学的異常をきたす, 第 42 回日本神経内分泌学会 第 23 回日本行動神経内分泌研究会 合同学術集会, 2015 年
 6. 泉田久和, 梶村益久, 高木博史, 藤沢治樹, 安田康紀, 岩田尚子, 中島孝太郎, 竹内誠治, 岩間信太郎, 有馬寛: 慢性副腎不全低 Na 血症ラットモデルにおける中枢神経障害の解析, 第 42 回日本神経内分泌学会 第 23 回日本行動神経内分泌研究会 合同学術集会, 2015 年
 7. 岩間信太郎, Alessandra De Remigis, Patrizio Caturegli, 梶村

- 益久、大磯ユタカ：イピリムマブによる二次性下垂体炎患者における抗下垂体抗体の解析，第 88 回日本内分泌学会学術総会，2015 年
8. 岩田尚子、岩間信太郎、梶村益久、中島孝太郎、竹内誠治、泉田久和、藤沢治樹、高木博史、有馬寛、大磯ユタカ：ヒトまたはラット下垂体切片を用いた抗下垂体抗体測定法の有用性に関する検討，第 88 回日本内分泌学会学術総会，2015 年
9. 竹内誠治、梶村益久、岩田尚子、中島孝太郎、泉田久和、藤沢治樹、高木博史、岩間信太郎、須賀英隆、大磯ユタカ：SNAP25 と相互作用する 128kDa 蛋白の同定と、ES-AVP 培養系を用いたバゾプレシン分泌における機能解析，第 88 回日本内分泌学会学術総会，2015 年
10. 泉田久和、梶村益久、高木博史、藤沢治樹、岩田尚子、中島孝太郎、竹内誠治、落合啓史、難波隆志、岩間信太郎、有馬寛、大磯ユタカ：慢性副腎不全低 Na 血症ラットモデルにおける中枢神経障害の解析，第 88 回日本内分泌学会学術総会，2015 年
11. Shintaro Iwama, Naoko Iwata, Yoshihisa Sugimura, Kohtaro Nakashima, Seiji Takeuchi, Hiroshi Takagi, Hiroshi Arima, Teruhiko Koike, Yoshiharu Oshida, Patrizio Caturegli, and Yutaka Oiso. Comparison of Human and Rat Pituitary Gland Substrates for the Detection of Serum Pituitary Antibodies in Patients with Biopsy-Proven Lymphocytic Hypophysitis. ENDO 2015 (97th Annual Meeting of the Endocrine Society), 2015.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定も含む)
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし

資料 7. バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の治療の手引き

1. バゾプレシンの誘導体であるデスマプレシンにより治療を行う。デスマプレシンには点鼻製剤（点鼻液、点鼻スプレー）と口腔内崩壊錠があり、点鼻製剤では $2.5\mu\text{g}$ /回、口腔内崩壊錠では $60\mu\text{g}$ /回を、それぞれ1日1回から治療を開始する。治療導入後の数日間は尿量、尿浸透圧（または比重）、血清ナトリウム濃度、体重などを毎日測定し、投与量や投与回数を調整して適正使用量を決定する（通常の使用量は点鼻製剤： $2.5\sim 10\mu\text{g}$ /回、1日2回；口腔内容解錠： $60\mu\text{g}$ /回、1日2～3回）。この際に血清ナトリウム濃度が基準下限値を下回らないように注意する。意識障害時、または周術期管理など短時間に水出納が大きく変化する可能性のある場合は、水溶性ピトレスシンの希釈液を経静脈的に投与する場合もある（ただし保険適応外）。
2. 続発性中枢性尿崩症では、原疾患の治療を進める。特に下垂体前葉機能低下症を合併した症例ではハイドロコルチゾンの補充を行うが、この際に多尿が顕著化することがあるので留意する。

資料8. バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の治療の手引き

次のいずれか（組み合わせも含む）の治療法を選択する。

1. 原疾患の治療を行う。
2. 1日の総水分摂取量を体重1 kg当り15～20 mlに制限する。
3. 食塩を経口的または非経口的に投与する [成人の場合1日200 mEq (12 g)]。
4. 重症低ナトリウム血症(120 mEq/L以下)で中枢神経系症状を伴うなど速やかな治療を必要とする場合は3%食塩水を点滴にて投与する。また、フロセミドの静脈内注射も適宜併用する。その際、浸透圧性脱髄症候群の出現を防止するために血清ナトリウム濃度を頻回に測定し、血清ナトリウム濃度上昇を24時間で10 mEq/L以下、48時間では18 mEq/L以下とする。また、血清ナトリウム濃度が120 mEq/Lに達するか低ナトリウム血症に伴う神経症状（意識障害）が改善した時点で3%食塩水の投与は中止する。補正前の血清ナトリウム濃度が110 mEq/Lを下回る低ナトリウム血症、あるいは低カリウム血症、低栄養、アルコール中毒、肝障害などの危険因子を伴う場合は、より緩やかに血清ナトリウム濃度を補正する。
5. 異所性バゾプレシン産生腫瘍に原因し、既存の治療で効果不十分な場合に限り、成人にはバゾプレシンV2受容体拮抗薬モザバプタン塩酸塩錠(30 mg)を1日1回1錠食後に経口投与する。投与開始3日間で有効性が認められた場合に限り、引き続き7日間まで継続投与することができる。

参考：欧米ではバゾプレシンV2受容体拮抗薬がバゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の治療に用いられているが、国内では心不全と肝硬変以外の適応は未認可である。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患対策研究事業））
平成 27 年度 分担研究報告書

5. ゴナドトロピン分泌異常症に関する研究

研究分担者	峯岸敬	群馬大学大学院 医学系研究科 器官代謝制御学講座 (産科婦人科学)	教授
研究分担者	横谷進	国立成育医療研究センター 生体防御系内科部	副院長
研究分担者	清水力	北海道大学病院 検査・輸血部	准教授

研究要旨：ゴナドトロピン分泌異常症に関する研究として、中枢性思春期早発症、ゴナドトロピン分泌低下症について、これまでの治療の問題点を挙げ、より適切な治療を可能とする治療の手引きへの改訂作業を行い、平成 26~27 年度改訂の治療の手引きを公表した。

A. 研究目的

エビデンスに基づいた診療ガイドラインを策定するにあたり、これまでの治療の手引きを見直し、科学的根拠を集積・分析してその改訂作業を行うこととした。

B. 研究方法

血中ゴナドトロピンの生物活性および免疫活性の測定を検討し、診断・治療との関連を検索する。間脳下垂体疾患患者の治療目的として骨病変に関する影響を検討する。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対する調査などの研究実施に際しては、いずれも各研究機関に設置された倫理審査委員会の承認の下に行われる。その上で対象者に対してインフォームドコンセントを十分に行い、対象者から文書同意を得て、倫理審査委員会の規約を遵守し実施する。

C. 研究結果

中枢性思春期早発症の治療の手引き：治療の目的として、二次性徴を消退させて心理社会的問題の改善をはかるとともに、成人身長を正常化することにある。原因が腫瘍の場合には腫瘍の治療を優先する。薬物療法として LHRH アナログが有効である。

ゴナドトロピン分泌低下症の治療の手引き：治療の基本目的は、二次性徴の発現・成熟と妊孕性の獲得である。二次性徴の発現・成熟は性ステロイド補充療法で可能であるが、妊孕性獲得のための絶対確実な方法はまだ確立していない。女性においては、挙児希望の有無により治療法が異なる。

D. 考察

これまで間脳下垂体機能障害に関する調